

Utredning av metabolsk acidose av ukjent årsak

Sammendrag

Bakgrunn. Metabolsk acidose hos pasienter uten kjent diabetes eller nyresvikt er en diagnostisk utfordring. Beregning av osmolalt gap og aniongap kan i slike tilfeller gi en pekepinn om at pasienten er forgiftet med metanol eller etylenglykol.

Materiale og metode. 44 pasienter med metanolforgiftning og 20 med etylenglykolforgiftning ble inkludert i en retrospektiv studie hvor alkohol og i noen tilfeller toksiske metabolitter ble korrelert mot henholdsvis osmolalt gap og aniongap.

Resultater. Det var meget god korrelasjon mellom serumkonsentrasjon av de toksiske alkoholer og osmolalt gap. Korrelasjonen mellom serumkonsentrasjon av toksisk metabolitt og aniongap var også god. Hos metanolforgiftede med uttalt acidose bidro akkumulering av laktat til en noe mindre god korrelasjon.

Fortolkning. Beregning av osmolalt gap og aniongap er et godt hjelpemiddel i diagnostikken av metanol- og etylenglykolforgiftning. Nye beslutningsgrenser gir økt nytte av disse beregningene, slik at behandling kan startes på dette grunnlag.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 3180

Knut Erik Hovda

knov@uus.no
Akuttmedisinsk avdeling
Medisinsk divisjon
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Odd Helge Hunderi

Nyreseksjonen
Medisinsk avdeling
Sykehuset Østfold Fredrikstad

Steinar Øvrebo

Statens arbeidsmiljøinstitutt
Oslo

Dag Jacobsen

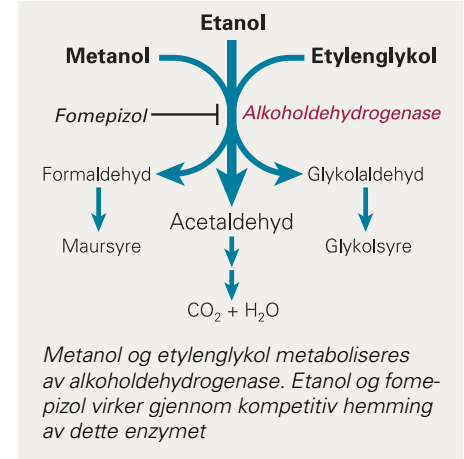
Akuttmedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Diagnostikk av metabolsk acidose er basert på analyse av venøse eller arterielle blodgasser. Utredning av bakenforliggende årsak kan være vanskelig, særlig der det ikke foreligger en kjent grunn sykdom som forklarer acidosen. Forgiftning med både metanol og etylenglykol er eksempler på dette. Her er rask diagnostikk viktig fordi spesifikk behandling finnes i form av etanol og fomepizol, som kompetitivt hemmer danningen av toksiske metabolitter, henholdsvis maursyre (fra metanol) og glykolsyre (fra etylenglykol) (1, 2) (fig 1). I tillegg kan dialyse fjerne både alkohol og toksisk metabolitt (3). Fortsatt er det tilfeller med fatalt utfall hvor inntak av metanol eller etylenglykol ble oversett ved innleggelsen (4).

Småmolekylære alkoholer (metanol, etanol og etylenglykol) øker serumosmolaliteten fordi de ofte er til stede i høye molare konsentrasjoner. Fordi de heller ikke inngår i den beregnede serumosmolaliteten, øker de også osmolalt gap (5). De toksiske metabolitter av metanol og etylenglykol, henholdsvis maursyre og glykolsyre, fører til metabolsk acidose med økt aniongap (6).

Bruk av osmolalt gap og aniongap i diagnostikken av metabolsk acidose av ukjent årsak har tidligere vært omtalt i Tidsskriftet (7). For bedre forståelse av selve syre-baseforstyrrelsene henvises det til den artikkelen. Den siste metanolepidemien i 2002 har imidlertid lært oss at det fortsatt hersker usikkerhet rundt *bruken* av disse beregningene i klinisk praksis, ikke minst fordi man savner klinisk dokumentasjon. Tidligere har bruken vært basert på kasuistiske meddelelser og teoretiske betraktninger. Vi har derfor evaluert våre avdelingers erfaring over 25 år med bruk av aniongap og osmolalt gap i diagnostikk av metanol- og etylenglykolforgiftning.

Figur 1



Materiale og metode

Til sammen 44 pasienter med metanolforgiftning ble inkludert, ni fra Kristiansandsulykken i 1979 (8) og 35 fra den store metanolepidemien i 2002/03 (9). Alle pasientene, unntatt to, begge fra 2003, er tidligere omtalt i Tidsskriftet (8, 9). En viktig forskjell mellom disse gruppene var at pasientene fra Kristiansand ble innlagt i en tidlig fase av forgiftningen, mest pga. advarsler i mediene, mindre pga. symptomer (8). Ved den sistnevnte epidemien, derimot, kom pasientene inn i senere stadier grunnet symptomer, uten å vite at de var metanolforgiftet (9).

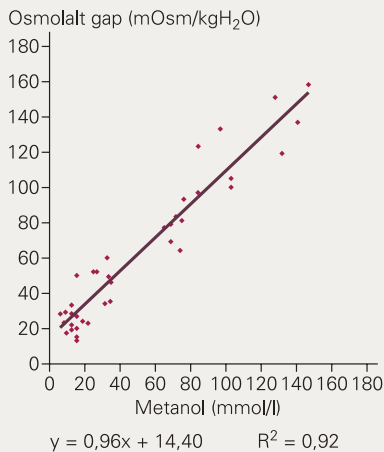
Metanol- og etylenglykolnivå ble målt med gasskromatografi (5, 10). Maursyrebestemmelse ble gjort med isotakoforese eller enzymatisk metode (11). Glykolsyrenivå ble målt med isotakoforese (12).

22 innleggelses som skyldtes etylenglykolforgiftning ble identifisert ved gjennomgang av tidligere journaler. De aller fleste pasienter ble her lagt inn i sent stadium, de fleste var komatøse.

Hovedbudskap

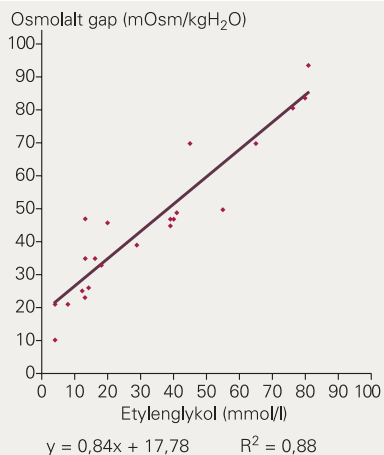
- Utredning av metabolsk acidose av ukjent årsak er vanskelig
- Ved inntak av metanol eller etylenglykol kan forsinket diagnostikk ha fatale konsekvenser
- Beregning av osmolalt gap og aniongap bidrar til diagnostikken og utføres ved de fleste sykehus

Figur 2



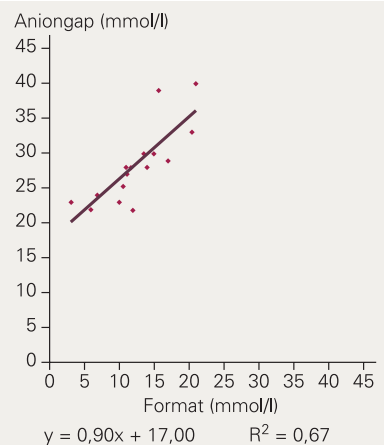
Serum-metanol versus osmolalt gap ved innleggelsen hos 39 pasienter med metanolforgiftning

Figur 3



Serum-etylenglykol versus osmolalt gap ved 22 innleggelse hos 20 pasienter med etylenglykolforgiftning

Figur 4



Serum-format versus aniongap ved innleggelsen hos 17 pasienter med metanolforgiftning

Serum-metanol og serum-etylenglykol ble korrelert med verdier for osmolalt gap ved lineær regresjon på vanlig måte. Verdiene for maursyre og glykolsyre ble korrelert mot aniongap på samme måte. Alle analyser ble gjort ut fra inntakst prøver i akutt-mottak. Aniongap ble utregnet på følgende måte:

$$AG = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Osmolalt gap = målt osmolalitet – beregnet osmolalitet

Beregnet osmolalitet =

$$\frac{1,86 (Na^+) + (glukose) + (urinstoff)}{0,93}$$

Referanseverdiene basert på et prospektivt, uselektert indremedisinsk pasientmateriale er 12 ± 8 mmol for aniongap og 5 ± 14 for osmolalt gap (13). I beregningen av osmolalt gap ble et eventuelt osmolalt bidrag fra etanol trukket fra osmolalitetsgapet. Det osmolale bidraget fra forskjellige alkoholer ved konsentrasjoner på 1 g/l (1 promille) er henholdsvis 34 mOsm/kgH₂O for metanol, 24 mOsm/kgH₂O for etanol, 18 mOsm/kgH₂O for isopropanol og 17 mOsm/kgH₂O for etylenglykol.

Resultater

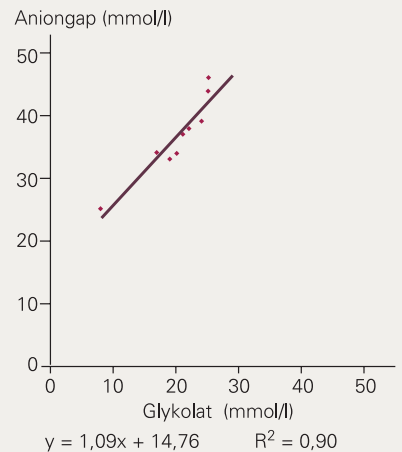
Forholdet mellom serum-metanol og osmolalt gap er gitt i figur 2. Som det fremgår av figuren var det nærmest en lineær korrelasjon mellom økningen i osmolalt gap og metanolkonsentrasjonen ($y = 0,96x + 14,40$, $R^2 = 0,92$). Normalverdien for osmolalitetsgapet i denne populasjonen er 14 ($x = 0$). På samme måte var det et tilnærmet lineært forhold mellom økningen i serum-etylenglykol og økningen i osmolalt gap hos 22 pasienter (fig 3) ($y = 0,84x + 17,78$, $R^2 = 0,88$).

Figur 4 viser korrelasjonen mellom aniongap og formatkonsentrasjonen hos 17 pasienter med metanolforgiftning ($y = 0,90x + 17,00$, $R^2 = 0,67$). Korrelasjonen er her mindre god, fordi pasientene med mest uttalt metabolsk acidose har et høyere aniongap enn det som svarer til økningen i maursyre konsentrasjon. Det er i tillegg til enkeltresultater som er vesentlig avvikende (de med høyest aniongap). Dette kan trolig forklares av høy laktatkonsentrasjon hos disse (henholdsvis 12,7 mmol/l og 14,1 mmol/l). Hos seks pasienter med parallelle målinger av laktat og maursyre var korrelasjonen med aniongapet bedre. Figur 5 viser god korrelasjon mellom glykolsyre verdiene og økningen i aniongap hos ti pasienter ($y = 1,09x + 14,76$, $R^2 = 0,90$).

Diskusjon

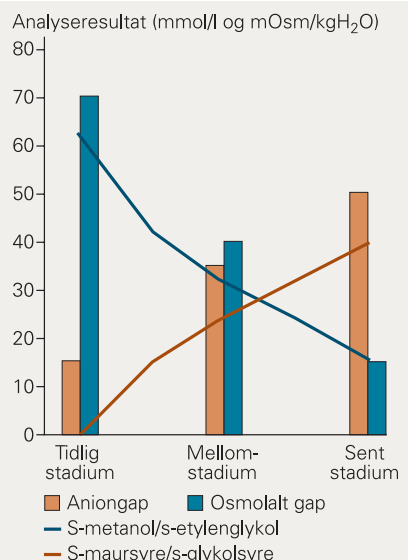
Av pedagogiske hensyn kan man dele metanol- og etylenglykolforgiftninger i tre faser med hensyn på hvordan de påvirker osmolalitet- og aniongapene (fig 6). I den initiale fasen (lengst for metanol) er mye av moder-

Figur 5



Serum-glykolat versus aniongap ved innleggelsen hos ti pasienter med etylenglykolforgiftning

Figur 6



De tre stadiene i metanol- og etylenglykolforgiftning (teoretiske analyseresultater). Tidlig: Lite metabolitt akkumulert fra moderalkoholmetabolismen (aniongap normalt). Mellomstadium: Både moderalkohol og metabolitt til stede og begge gapene er forhøyet. Sent: Lite eller ingen moderalkohol igjen, alt metabolisert til metabolitter (veldig høyt aniongap, normalt osmolalt gap). Omarbeidet fra Hovda KE og medarbeidere (11)

alkoholen til stede, mens lite metabolitt er dannet og akkumulert. Det er da et høyt osmolalitetsgap og et normalt eller kun litt forhøyet aniongap. Pasienten har få eller ingen symptomer. I den neste fasen, intermediærfasen, har pasienten metabolisert nok moderalkohol til at dannet toksisk metabolitt øker aniongapet. Man er da i den klassiske situasjonen at begge gapene er forhøyet. De fleste pasientene blir innlagt i denne fasen. Det vil

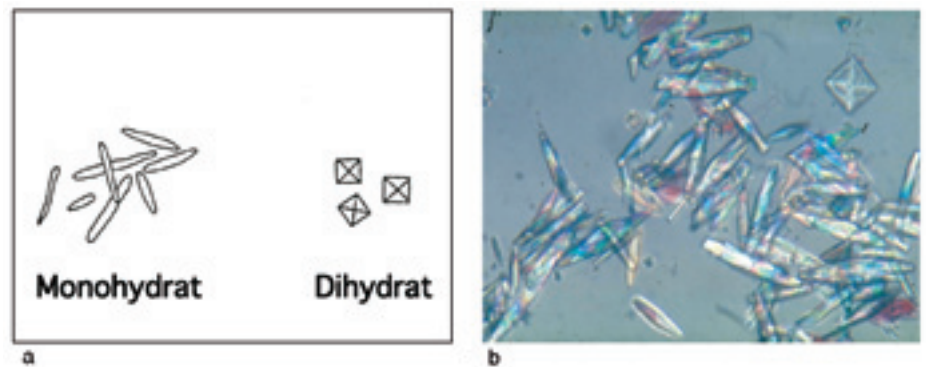
som regel være kliniske funn forenlig med metanol- eller etylenglykolforgiftning (14), og objektive kriterier kan foreligge i form av patologisk resultat av oftalmoskopi ved metanolforgiftning (pseudopapillitt) eller krystalluri ved inntak av etylenglykol (fig 7).

I sene stadier av begge typer forgiftning vil moderalkoholen kunne være fullstendig nedbrutt, og osmolalt gap vil da være normalt eller nær normalt. I slike tilfeller får man et desto høyere aniongap som uttrykk for enda mer akkumulert toksisk metabolitt. Det vil også være økt forekomst av pseudopapillitt og krystalluri på dette sene stadiet. Pseudopapillitt er karakterisert ved hypere-mi av papillen med utviskede papillgrenser, men *uten* dioptriforskjell, i motsetning til for eksempel stasepapill (14). Dette kan være vanskelig å vurdere, men er til gjengjeld nærmest diagnostisk for metanolforgiftninger.

Som det fremgår av figur 2 og figur 3 er det en nær lineær korrelasjon mellom osmolalt gap og serumkonsentrasjonen av toksisk alkohol hvis man trekker fra det eventuelle serumosmolale bidraget fra etanol. Korrelasjonen er imidlertid litt dårligere ved inntak av etylenglykol, antakelig fordi lave etylenglykolverdier gav et relativt sett høyere osmolalt gap. Dette er også beskrevet tidligere (7). Forklaringen antas å ligge i at bikarbonat erstattes av glykolat på anionsiden i diagrammet. Dette reduserer antakelig dissosiasjonskoeffisienten for natrium og dets anioner i formelen for osmolalt gap (1,86) hos pasienter med uttalt acidose og lave etylenglykolverdier.

Ved moderat høye til høye konsentrasjoner av toksisk alkohol vil nytten av osmolalitetetsberegninger være stor. Problemet kommer ved lave konsentrasjoner av toksisk alkohol som gir verdier for osmolalt gap nær øvre del av referanseområdet. I slike tilfeller vil spesifisiteten for metoden være lavere, dvs. det blir vanskeligere å skille mellom metabolsk acidose forårsaket av toksisk alkohol eller metabolsk acidose som har andre årsaker. Vi har derfor i praktisk klinisk sammenheng valgt å legge beslutningsgrensen for start av spesifikk behandling ved forgiftning med metanol og etylenglykol noe høyere enn øvre del av referanseområdet for osmolalt gap. Settes beslutningsgrensen på 25 mOsm/kgH₂O, vil man få god spesifisitet, men noe dårligere sensitivitet. Her kan man altså risikere å få problemer med diagnosesettingen hos noen av pasientene.

Slike pasienter med lavt osmolalt gap kan deles i to hovedgrupper: De med lavt inntak av alkohol og de som har metabolisert mesteparten av alkoholen til toksiske metabolitter. Den første kategorien pasienter trenger som regel ikke behandling utover observasjon med kontroll av syre-base-status fordi det ikke er nok alkohol til stede til å gi symptomer eller tegn på forgiftning. Den andre gruppen vil være i senstadiet av forgiftning



Figur 7 Krystalluri ved etylenglykolforgiftning. a) Strektegningen viser de to hovedtypene av kalsiumoksalatkrystaller: Nålformede (monohydrat) og konvoluttformede (dihydrat). Monohydratformen dominerer som regel ved forgiftning med etylenglykol. b) Typisk mikroskopifunn ved forgiftning med etylenglykol. Et dihydratkrystall ses tydelig

gen, nesten all moderalkohol er metabolisert til toksiske metabolitter. Således vil aniongapet *alltid* være kraftig forhøyet, og de vil ha en uttalt metabolsk acidose. Ved metanolforgiftning vil pasientene ha symptomer som synsforstyrrelser og eventuelt pseudopapillitt. Etter inntak av etylenglykol er det som regel krystalluri og begynnende oligurisk nyresvikt på dette tidspunkt (14). Våre erfaringer med bruk av en beslutningsgrense for osmolalt gap på 25 mOsm/kgH₂O før vi mistenker inntak av metanol eller etylenglykol er gode. Vi anbefaler derfor at man forkaster gammel litteratur som fortsatt hevder at et osmolalt gap på over 10 er patologisk.

Konklusjon

Metabolsk acidose av ukjent årsak er en diagnostisk utfordring, og beregning av osmolalt gap og aniongap bør inngå i den diagnostiske utredningen. Et forhøyet osmolalt gap på over 25 mOsm/kgH₂O uten annen forklaring indikerer inntak av metanol eller etylenglykol, med økende spesifisitet jo høyere osmolalitetsgapet er. Behandling bør i slike tilfeller igangsettes uten å vente på spesifikke analysesvar for metanol eller etylenglykol. Slik behandling bør fortrinnsvis utføres i samråd med Giftinformasjonen dersom man har liten erfaring med denne type forgiftning.

Oppgitte interessekonflikter: Odd Helge Hunderi, Knut Erik Hovda og Dag Jacobsen har mottatt foredragshonorar fra Swedish Orphan. Steinar Øvrebø: Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Mycyk MB, Leikin JB. Antidote review: fomepizole for methanol poisoning. *Am J Ther* 2003; 10: 68–70.
2. Lushine KA, Harris CR, Holger JS. Methanol ingestion: prevention of toxic sequelae after massive ingestion. *J Emerg Med* 2003; 24: 433–6.
3. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 415–46.
4. Weinberg L, Stewart J, Wyatt JP et al. Unexplained drowsiness and progressive visual loss: methanol poisoning diagnosed at autopsy. *Emerg Med (Fremantle)* 2003; 15: 97–9.

5. Jacobsen D, Bredesen JE, Eide I et al. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol and ethylene glycol poisoning. *Acta Med Scand* 1982; 212: 17–20.
6. Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 127–43.
7. Aabakken L, Enger E, Jacobsen D et al. Metabolsk acidose – en diagnostisk utfordring. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 331–4.
8. Sejersted OM, Østborg J, Jansen H. Metanolforgiftning. Beredskapsmessige, diagnostiske og terapeutiske problemer ved masseulykken i Kristiansand 1979. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1981; 101: 699–706.
9. Hunderi OH, Jacobsen D. Metanolforgiftning – en oppdatering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 175–6.
10. Jacobsen D, Jansen H, Wiik-Larsen E et al. Studies on methanol poisoning. *Acta Med Scand* 1982; 212: 5–10.
11. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N et al. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1842–6.
12. Øvrebø S, Jacobsen D, Sejersted OM. Determination of ionic metabolites from ethylene glycol in human blood by isotachopheresis. *J Chromatogr* 1987; 416: 111–7.
13. Aabakken L, Johansen KS, Rydningen EB et al. Osmolal and anion gaps in patients admitted to an emergency medical department. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 131–4.
14. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986; 1: 309–34.